



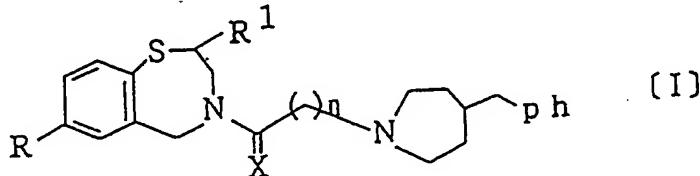
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 417/06, 417/14, 281/10 A61K 31/55	A1	(11) 国際公開番号  (43) 国際公開日 1992年7月23日 (23. 07. 1992)	WO 92/12148
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01804            (22) 国際出願日 1991年12月27日 (27. 12. 91)</p> <p>(30) 優先権データ            特願平2/416066 1990年12月28日 (28. 12. 90) JP</p> <p>(71) 出願人 ; および            金子 昇 (KANEKO, Noboru) [JP/JP]            〒157 東京都世田谷区千歳台2-41-10 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および            (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)            大澤立志 (OOSAWA, Tatsushi) [JP/JP]            酒井輝行 (SAKAI, Teruyuki) [JP/JP]            太田英男 (OOTA, Hideo) [JP/JP]            〒370-12 群馬県高崎市官原町3番地            肌體麦酒株式会社 医薬開発研究所内 Gunma, (JP)</p> <p>(74) 代理人            井理士 武田正彦, 外 (TAKEDA, Masahiko et al.)            〒100 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 インペリアルタワー            Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国            AT (欧洲特許), AU, BE (欧洲特許), BG, BR, CA,            CH (欧洲特許), CS, DE (欧洲特許), DK (欧洲特許),            ES (欧洲特許), FI, FR (欧洲特許), GB (欧洲特許),            GR (欧洲特許), HU, IT (欧洲特許), KR, LK, LU (欧洲特許),            MC (欧洲特許), NL (欧洲特許), NO, PL, RO, RU, SE (欧洲特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : 1,4-BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVE</p> <p>(54) 発明の名称 1, 4 - ベンゾチアゼピン誘導体</p> <p style="text-align: center;">             (I)         </p> <p style="text-align: center;">             (a)         </p> <p style="text-align: center;">             (b)         </p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>To provide a compound which inhibits the kinetic cell death of cardiac muscles without inhibiting cardiac functions. A 1,4-benzothiazepine derivative represented by general formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R represents H or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> lower alkoxy; X represents O or H<sub>2</sub>; n represents 1 or 2; R<sup>1</sup> represents H, substituted phenyl (wherein the substituent is OH or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> lower alkoxy), (a), C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> lower alkoxy, or (b) wherein R<sup>2</sup> represents C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> acyl; and ph represents phenyl.</p>			

(57) 要約

[目的] 心抑制作用を伴なうことなく、しかも心筋のKD (Kinetic cell death) 抑制作作用を持つ化合物を提供する。

[構成] 次式 [I] で示される 1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。



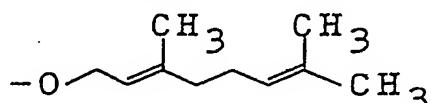
式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。

Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。

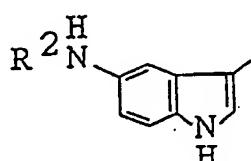
Xは、OまたはH<sub>2</sub>を表わす。

nは、1または2を表わす。

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換フェルニ基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、



炭素数1～3の低級アルコキシ基または



（ここでR<sup>2</sup>は、炭素数1～3のアシル基である）を表わす。

p hは、フェニル基を表わす。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンドレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン	ML マリ
AU オーストラリア	FI フィンランド	MN モンゴル
BB ベルバートス	FR フランス	MR モーリタニア
BE ベルギー	GA ガボン	MW マラウイ
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	NL オランダ
BG ブルガリア	GB イギリス	NO ノルウェー
BJ ハナン	GR ドリシャー	PL ポーランド
BR ブラジル	HU ハンガリー	RO ルーマニア
CA カナダ	IT イタリー	RU ロシア連邦
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SD スーダン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CH スイス	KR 大韓民国	SN セネガル
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	SU ソヴィエト連邦
CM カメルーン	LK スリランカ	TD チャード
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルク	TG トーゴ
DE ドイツ	MC モナコ	US 米国
DK デンマーク	MG マダガスカル	

1  
明細書

1. 4-ベンゾチアゼピン誘導体

技術分野

本発明は、新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体に関し、特に、心抑制作用を伴うことなく、心筋の過収縮及び過伸展を抑制し、心筋を壊死から保護する作用を有する新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体にするものである。

また、前記新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体を有効成分とする循環器に作用する医薬に関し、特に、新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体を有効成分として、心抑制作用を伴うことなく、心筋の過収縮及び過伸展を抑制することができ、心筋を壊死から保護する作用を有する1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体に関するものである。

従来の技術

近年、人口の高齢化に伴なって循環器疾患が増加しており、中でも高血圧、狭心症、心筋梗塞は年々増加している。特に、心筋梗塞は突然に発症し、それによる致死率はきわめて高い。その成因については、従来より血栓または冠挡縮により心臓の栄養血管である冠動脈が閉塞して発症すると考えられてきたが、最近金子らは、心筋梗塞患者の心筋に二種類の壊死形態、即ち、静力学的細胞死 [Static cell death] (以下SDという) および動力学的細胞死 [Kinetic cell death] (以下KDという) があり、ヒトの心筋梗塞の主体をなす細胞死はKDであるという自己崩壊説を心筋梗塞の新しいメカニズムとして提唱した(東京女子医科大学雑誌、52、1443、1982年)。また金子らは、ウサギを用いてKDによる心筋梗塞モデルを作成し、一部のカルシウム拮抗薬がその発症を抑制することを明らかにした(特公昭61-40651号公報参照)。さらに最近、ラットの摘出心臓を用いるランゲンドルフ法によるインビトロ系のKDによる心筋梗塞モデルを作成することに成功し、これを用いて一部のカルシウム拮抗薬について、インビボ系と同様のKD抑制作用を見出している。しかし、このようなカルシウム拮抗薬には、心抑制作用が強いものがあるため、心抑制作用が弱くしかも強いKD抑制作用を持つ化合物が望まれていた。

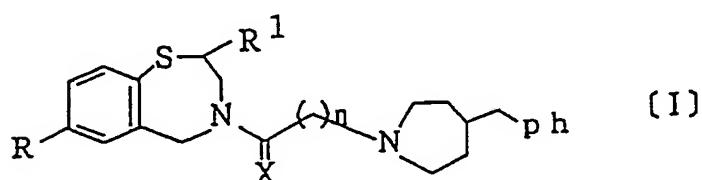
2  
発明の開示

本発明は、心抑制作用を伴なうことなく、KD抑制作用を持つ化合物及び新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体、特に、特定の置換基を有する新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体及びその薬学的に許容しうる塩を提供することを目的とするものである。

また、本発明は、前記特定の置換基を有する新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体及びその薬学的に許容しうる塩を有効成分とする心筋壊死の予防薬剤並びに急性心筋梗塞の予防薬剤及び治療薬剤を提供することを目的とするものである。

本発明は、1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体およびその薬学的に許容される塩によって上記目的を達成した。

すなわち、本発明による化合物は、次式 [I] 、



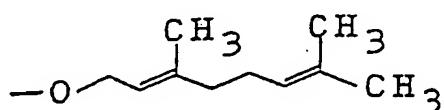
[式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。]

Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。

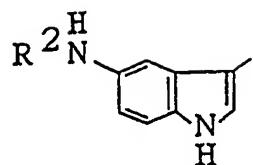
Xは、OまたはH<sub>2</sub>を表わす。

nは、1または2を表わす。

R¹は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、



炭素数1～3の低級アルコキシ基または



(ここでR<sup>2</sup>は、炭素数1～3のアシル基である)を表わす。

p hは、フェニル基を表わす。]で示される1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩である。

本発明による新規な1, 4-ベンゾチアゼピン化合物が、心抑制作用を伴わずに、強力なKD抑制作用を有することは、1, 4-ベンゾチアゼピン化合物について新たに発見された新規な特性である。

式 [I] で示される化合物は、塩基性の窒素原子を有しているので、この位置において酸付加塩があり得るが、酸付加塩を形成すべき酸は薬学的に許容されるものであるべきである。従って式 [I] で示される化合物の薬学的に許されうる塩も本発明による化合物の範囲内のものである。このような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、およびクエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩等の有機酸塩をあげることができる。

本発明による心筋壊死の予防薬剤並びに急性心筋梗塞の予防及び治療薬剤は、共に、前記式 [I] で示される1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩の1種又は2種以上を有効成分として含むものである。

本発明による新規な1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体及びその薬学的に許容し得る塩は、心抑制作用を伴わずに強力な心筋壊死抑制作用を有するものであり、心筋壊死の優れた予防薬剤として、また、急性心筋梗塞の優れた予防及び治療薬剤として使用することができる。したがって、本発明は、優れた心筋壊死の予防並びに優れた急性心筋梗塞の予防及び治療を行うことができる薬剤を提供することができる。

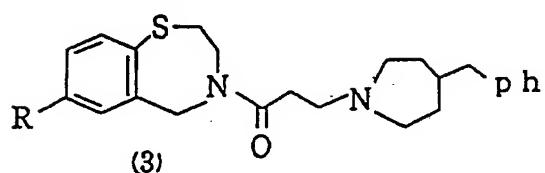
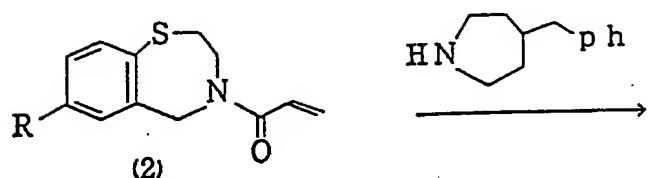
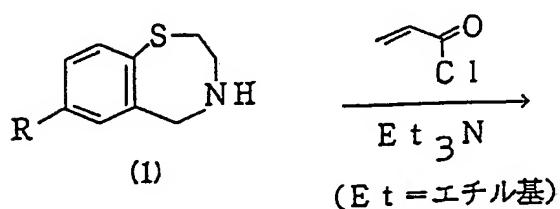
#### 1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体の製造

式 [I] で示される本発明化合物は、多数の経路により製造されうるが、例えば次のようなA)～E)の経路の反応によって製造することができる。ただし、

4

反応式中の R, R<sup>1</sup>, X, n および p h は、式 [I] 中で定義された通りである。

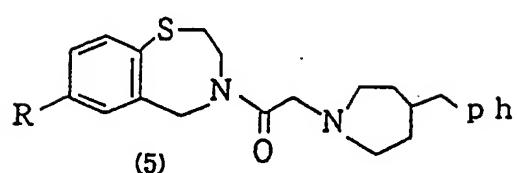
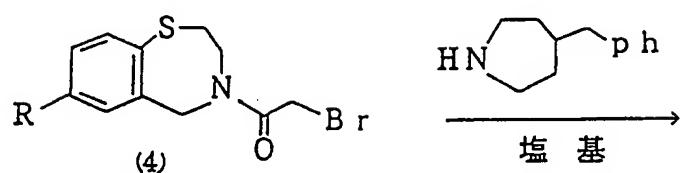
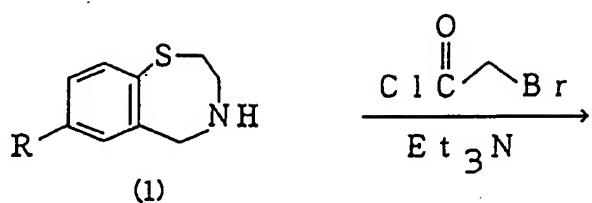
経路 A) : この経路は、一般的に次の様に示される。



化合物 (1) をトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF) 等の非プロトン性の溶媒中で好ましくは 0°C ~ 室温にてアクリロイルクロリドと反応させることによりアミド体 (2) が得られる。これを塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、THF 等の溶媒中で室温にて 4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物 (3) が得られる。生成物は、常法により単離精製される。

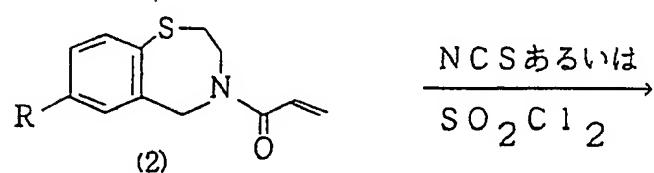
経路 B) : この経路は、一般的に次の様に示される。

5

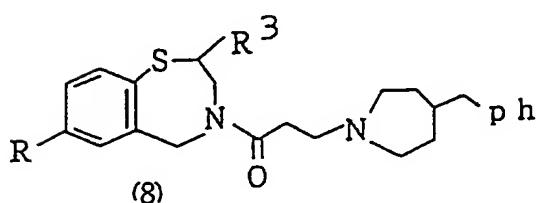
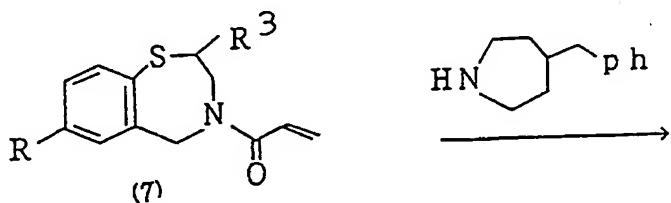
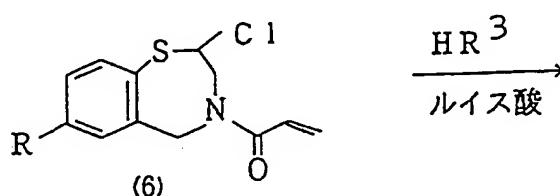


化合物（1）をトリエチルアミン等の塩基の存在下で塩化メチレン、クロロホルム、THF等の非プロトン性の溶媒中で好ましくは0℃～室温にてプロモアセチルクロリドと反応させることによりアミド体（4）が得られる。これをアセトニトリル、メチルエチルケトン、アセトン等の溶媒中で炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で4-ベンジルピペリジンと加熱還流することにより本発明化合物（5）が得られる。生成物は、常法により単離精製される。

経路C)：この経路は、一般的に次の様に示される。



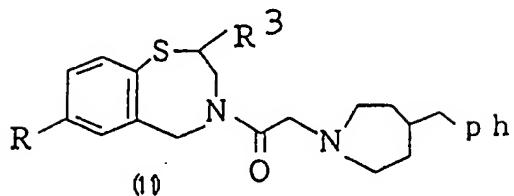
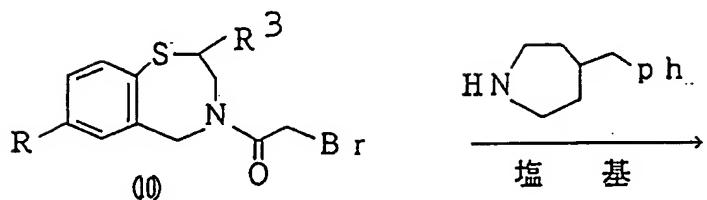
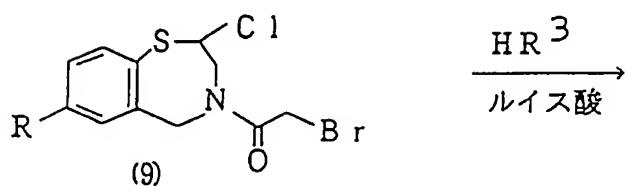
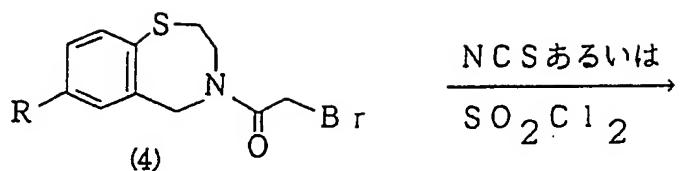
6



( $R^3$ は、水素原子を除く前記 $R^1$ である)。

この経路は、3つの工程の反応から成り立っており、第一段階は出発物質(2)の2位のクロル化である。適当な非プロトン性溶媒、好ましくはトルエン中でN-クロロコハク酸イミド(NCS)の存在下にアミド体(2)と加熱還流するか、あるいはアミド体(2)を塩化メチレン、クロロホルム等の非プロトン性の溶媒中で塩化スルフリルと0°C~室温、好ましくは0°Cにて反応させることによりクロル体(6)が得られる。次いで、これを塩化メチレン、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でインドール誘導体、置換ベンゼン誘導体、アルコール等の存在下で塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸と好ましくは0°C~室温にて反応させることによって化合物(7)が得られる。これを、経路A)と同様に4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物(8)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

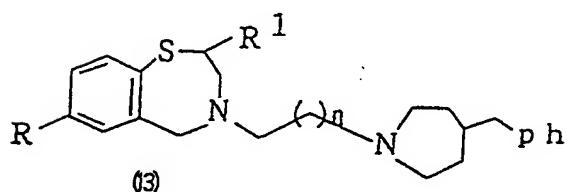
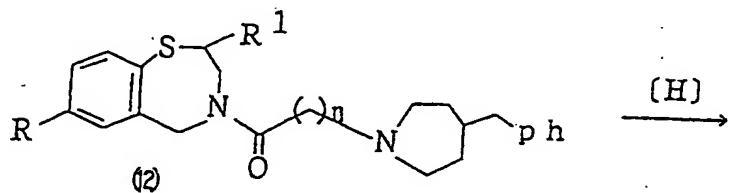
経路D)：この経路は、一般的に次の様に示される。



この経路も経路C)と同様に3つの工程の反応から成り立っており、第1段階は化合物(4)のクロル化である。適当な非プロトン性溶媒、好ましくはトルエン中でN-クロルコハク酸イミド(NCS)の存在下にアミド体(4)と加熱還流するか、あるいはアミド体(4)を、塩化メチレン、クロロホルム等の非プロトン性の溶媒中で塩化スルフリルと室温にて反応させることによりクロル体(9)が得られる。これを塩化メチレン、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でインドール誘導体、置換ベンゼン誘導体、アルコール等の存在下に塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸と好ましくは0°C~室温にて反応させることによって化合物(10)が得られる。これを経路B)と同様に炭酸カリウ

ム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下で4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物(1.1)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

経路E) : この経路は、一般的に次の様に示される。



この反応では、アミド体(12)を非プロトン性溶媒、好ましくはTHF中で適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化メトキシエトキシアルミニウムナトリウムおよびジボランから選ばれたものと好ましくは0°C~室温あるいは加熱還流することによりアミン体(13)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

このようにして製造することができる本発明化合物は、常法により前述したような酸付加塩の形にすることができる。

#### 本発明化合物の有用性

本発明による式[I]で示される1,4-ベンゾチアゼピン誘導体およびその薬学的に許容しうる塩は、後記の薬理試験の結果に示されているように、KD抑制作用を有しており、循環器疾患用の治療薬となりうる。具体的には抗心筋梗塞薬、特に急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤あるいは心筋壊死抑制剤として有用である。

本発明化合物を急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤として用いる場合の投与量は、疾患の程度、患者の体重、投与経路などにより異なっていて特に制限はない。

いが、通常は成人（平均体重60kg）1日あたり10mg～1000mg程度を1日1回程度経口的あるいは非経口的（たとえば静脈注射）に投与することができる。投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などがあげられる。また、製剤化の際は、通常の製剤担体もしくは希釈剤を用い、常法によって製造することができる。

本発明による化合物は、心抑制作用を伴わずに強力な心筋梗死抑制作用を有するものであり、その結果優れた急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤を提供することが可能である。本発明による化合物が上記のような効果を有することは、当業者にとって思いがけなかったことと解される。

#### 実施例

以下の実験例は、本発明を更に具体的に説明するものであるが、本発明は、その要旨を越えない限りこれらの実験例によって限定されるものではない。

#### [化合物の合成]

本発明に係る化合物の合成例およびその物理化学的性質は下記の通りである。なお、核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定はテトラメチルシランを内部標準として行なってppmに表示してある。部は容量部を示す。

#### 実験例1

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン（11g）およびトリエチルアミン（13.5g）をTHF（300ml）に溶解し、これにアクリロイルクロリド（9.5g）を氷冷下滴下し、室温にて30分間攪拌した。10%水酸化カリウム水溶液を加え、室温にて攪拌した後クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーベルC-200、200g）にて精製し、n-ヘキサン（60部）+酢酸エチル（40部）の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン（12.5g）を得た。

mp 108.5～110.0°C

$\text{IR}_{\nu}$   $\text{KBr}_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1635, 1590.

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2. 76~2. 97 (2H, m)、3. 99~4. 23 (2H, m), 4. 72  
~4. 86 (2H, m)、5. 57~5. 79 (1H, m)、6. 13~6. 9  
1 (2H, m)、7. 12~7. 68 (4H, m)。

FD-MS (m/z) : 219 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例2

7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (10. 0 g) (後述の調製例1~6参照)、トリエチルアミン (10. 2 g)、アクリロイルクロリド (6. 9 g) を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-アクリロイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (10. 6 g)を得た。

mp 79. 0~81. 0°C

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) : 1635, 1595。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2. 69~2. 90 (2H, m)、3. 80 (3H, s), 3. 97~4. 2  
4 (2H, m)、4. 67~4. 82 (2H, m)、5. 56~5. 82 (1H,  
m)、6. 10~7. 53 (5H, m)。

FD-MS (m/z) : 249 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例3

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4. 8 g)、トリエチルアミン (5. 9 g) およびプロモアセチルクロリド (5. 5 g) を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (3. 5 g)を得た。

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 1640。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2. 80~3. 00 (2H, m)、3. 78~4. 18 (4H, m), 4. 7  
0~4. 84 (2H, m)、7. 15~7. 65 (4H, m)。

## 実験例4

7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(3.0 g)、トリエチルアミン(3.1 g)およびプロモアセチルクロリド(3.2 g)を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(2.5 g)を得た。

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$   
 $\text{max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2.75~2.94 (2H, m)、3.68~4.18 (4H, m), 3.80 (3H, s)、4.66~4.81 (2H, m)、6.65~7.58 (3H, m)。

## 実験例5

4-アクリロイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(4.0 g)および4-ベンジルピペリジン(3.7 g)をクロロホルム(15ml)に溶解し、室温にて2日間放置した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200, 150g)にて精製し、クロロホルム(98部)+メタノール(2部)の混合溶媒にて溶出し、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(6.8 g) (化合物(イ))を得た。この化合物(1.0 g)をメタノール(10ml)に溶解し、塩化水素-メタノール溶液(10% (w/w)、2ml)を加え酸性とした。溶媒留去後、エーテルで洗浄し、塩酸塩(0.95 g)を粉末として得た。

IR<sub>v</sub>  $\text{KBr}$   
 $\text{max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 2920, 1635, 1590 (塩酸塩

として)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

1.11~2.95 (17H, m)、3.78 (3H, s), 3.86~4.16 (2H, m)、4.65 (2H, s)、6.63~7.54 (8H, m)。

12

FD-MS ( $m/z$ ) : 424 ( $M^+$ )。

## 実験例6

4-プロモアセチル-7-メトキシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロー-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 3 g) および4-ベンジルピペリジン (0. 9 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (1. 1 g) を加え、3時間加熱還流した。放冷後水を加えクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200、60 g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]アセチル-7-メトキシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロー-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 7 g)を得た。

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640。  
 $\text{max}$

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、500 MHz) δ:

1. 14~2. 09 (7H, m)、2. 48~3. 20 (8H, m), 3. 79 (3H, s)、4. 00~5. 95 (4H, m)、6. 65~7. 50 (8H, m)。

FD-MS ( $m/z$ ) : 410 ( $M^+$ )。

## 実験例7

4-アクリロイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロー-1, 4-ベンゾチアゼピン (10 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、これに氷冷下塩化スリフリル (9. 3 g) を加え、0°Cにて1時間攪拌した。これに水を加えクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝にて乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200、200 g) にて精製し、n-ヘキサン (70部) + 酢酸エチル (30部) の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-クロロー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロー-1, 4-ベンゾチアゼピン (10. 5 g)を得た。

mp 66. 0~68. 0°C

IR<sub>v</sub>  $\text{KBr}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640。

m a x

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

4. 05~4. 15 (2H, m)、4. 45~5. 00 (2H, m)、5. 01~5. 22 (1H, m)、5. 55~5. 85 (1H, m)、6. 15~6. 85 (2H, m)、7. 20~7. 70 (4H, m)。

## 実験例8

4-アクリロイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4. 0 g)、塩化スルフリル (2. 3 g) を実験例7と同様に反応させ、4-アクリロイル-2-クロロ-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2. 4 g)を得た。

mp 97. 5~99. 5°C

IR<sub>v</sub> <sup>KBr</sup><sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1640。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

3. 84 (3H, s)、4. 13~4. 23 (2H, m)、4. 45~5. 20 (3H, m)、5. 60~5. 85 (1H, m)、6. 15~7. 60 (6H, m)

## 実験例9

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2. 9 g) および5-(アセタミド) インドール (2. 5 g) をアセトニトリル (80 ml) に溶解し、これに塩化亜鉛 (4. 8 g) を室温にて加え、4時間室温で攪拌した。水を加えてクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 100 g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-[ (5-アセタミド) インドール-3-イル] -1, 4-ベンゾチアゼピン (3. 0 g)を得た。

IR<sub>v</sub> <sup>KBr</sup><sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3250, 1640。

14

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2.08、2.12 (each 1.5H, each s)、3.50~5.80 (5H, m)、6.10~8.05 (12H, m)、9.08 (1H, br s)。

FD-MS (m/z) : 391 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例10

前述の4-アクリロイル-2-[ (5-アセタミド) インドール-3-イル]-1,4-ベンゾチアゼピン (3.0g) および4-ベンジルピペリジン (1.7g) をクロロホルム (30ml) およびメタノール (5ml) に溶解し、室温にて24時間放置した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 100g) にて精製し、クロロホルム (97部) + メタノール (3部) の混合溶媒にて溶出し、2-[ (5-(アセタミド) インドール-3-イル)-4-[3-[1-(4-ベンジル) ピペリジニル] プロピオニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン (4.0g) (化合物(口))を得た。この化合物 (1.0g) を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩 (1.0g) を粉末として得た。

IR<sub>v</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) : 3400, 3250, 1635、(塩酸塩として)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

1.00~3.00 (13H, m)、2.07, 2.13 (each 1.5H, each s)、3.40~5.20 (7H, m)、6.65~8.10 (14H, m)、9.35 (1H, br s)。

FD-MS (m/z) : 566 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例11

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン (1.0g)、ゲラニオール (0.9g) および塩化亜鉛 (0.8g) を実験例9と同様の製造法にて反応させ、4-アクリロイル-2-ゲラニルオキシー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン (1.0g)を得た。

15

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$  (cm<sup>-1</sup>) : 1640。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

1. 60 (3H, s)、1. 65 (6H, s)、2. 00 (4H, br s)、  
 3. 75~5. 20 (9H, m)、5. 40~5. 80 (1H, m)、6. 10  
 ~6. 75 (2H, m)、7. 10~7. 35 (2H, m)、7. 40~7. 6  
 0 (2H, m)。

FD-MS (m/z) : 371 (M<sup>+</sup>)。

### 実験例12

前述の4-アクリロイル-2-ゲラニルオキシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 0 g) および4-ベンジルピペリジン (0. 62 g) を実験例10と同様の製造法にて反応させ、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-2-ゲラニルオキシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 3 g) (化合物(ハ))を得た。この化合物 (1. 1 g) を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩 (1. 0 g) をアメ状物として得た。

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$  (cm<sup>-1</sup>) : 1640 (塩酸塩として)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

0. 80~1. 70 (5H, m)、1. 58、1. 62、1. 68 (each 3H, each s)、1. 80~2. 10 (4H, br s)、2. 30~3. 00 (8H, m)、3. 70~5. 30 (11H, m)、7. 05~7. 35 (7H, m)、7. 40~7. 60 (2H, m)。

FD-MS (m/z) : 546 (M<sup>+</sup>)。

### 実験例13

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-7-メトキシー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2. 3 g) およびアニソール (1. 1 g) を塩化メチレン (50ml) に溶解し、これに塩化第二スズ (2. 8 g) を加え、室温にて2時間攪拌した。水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食

## 16

塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、50g）にて精製し、n-ヘキサン（70部）+酢酸エチル（30部）の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-[4-メトキシフェニル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン（1.7g）を得た。

IR<sub>v</sub>  $\text{CHC}^{1_3}_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

3.81 (3H, s)、3.83 (3H, s)、3.60~5.45 (5H, m)、5.50~7.60 (10H, m)。

FD-MS (m/z) : 355 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例14

前述の4-アクリロイル-2-[4-メトキシフェニル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン（1.2g）および4-ベンジルピペリジン（0.95g）を実験例5と同様の製造法にて反応させ、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン（1.75g）（化合物（二））を得た。この化合物（1.2g）を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩（1.2g）を粉末として得た。

## KBr

IR<sub>v</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3430, 1640、(塩酸塩として)。

max

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ:

1.10~3.00 (15H, m)、3.80 (3H, s)、3.81 (3H, s)、3.70~5.21 (5H, m)、6.62~7.65 (12H, m)。

FD-MS (m/z) : 530 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例15

前述の4-ブロモアセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾ

チアゼピン(2.5 g)および塩化スルフリル(1.5 g)を実験例7の製造法と同様に反応させ、4-ブロモアセチル-2-クロロー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.4 g)を得た。この化合物(0.30 g)、ゲラニオール(0.30 g)および塩化亜鉛(0.26 g)を実験例9の製造法と同様に反応させ、4-ブロモアセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.21 g)を得た。ついでこの化合物(0.21 g)、4-ベンジルピペリジン(0.11 g)、および炭酸カリウム(0.13 g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]アセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.26 g)を得た。

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 1640。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、500MHz) δ:

1.28~2.15 (11H, m)、2.48~3.40 (6H, m)、1.57 (3H, s)、1.64 (3H, s)、1.68 (3H, s)、3.80~5.30 (7H, m)、7.10~7.56 (9H, m)。

FD-MS (m/z) : 532 (M<sup>+</sup>)。

### 実験例16

前述の4-ブロモアセチル-2-クロロー-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.50 g)、5-(アセタミド)インドール(1.0 g)および塩化亜鉛(0.78 g)を実験例9の製造法と同様に反応させ、4-ブロモアセチル-2-[5-(アセタミド)インドール-3-イル]-1,4-ベンゾチアゼピン(0.67 g)を得た。この化合物(0.67 g)、4-ベンジルピペリジン(0.33 g)、および炭酸カリウム(0.40 g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、2-[5-(アセタミド)インドール-3-イル]-4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.66 g)を得た。

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 3470, 1670, 1630。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ:

1. 10~5. 35 (18H, m), 2. 13, 2. 15 (each 1. 5 H, each s), 6. 80~7. 95 (13H, m), 8. 65 (1H, br s), 8. 80 (1H, s)。

FD-MS (m/z) : 552 (M<sup>+</sup>)。

### 実験例17

前述の4-ブロモアセチル-2-クロロ-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(0. 19 g)、アニソール(0. 07 g)および塩化第二スズ(0. 17 g)を実験例13の製造法と同様に反応させ、4-ブロモアセチル-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(0. 17 g)を得た。この化合物(0. 17 g)、4-ベンジルピペリジン(0. 09 g)および炭酸カリウム(0. 11 g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]アセチル-7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(0. 20 g)を得た。

IR: C-H C l<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1640.  
max

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

1. 00~3. 55 (13H, m), 3. 80 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 3. 70~5. 45 (5H, m), 6. 62~7. 56 (12H, m)。

FD-MS (m/z) : 516 (M<sup>+</sup>)。

### 実験例18

前述の4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン(0. 90 g)をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶解し、0°Cにて水素化アルミニウムリチウム(0. 24 g)を加え、0°Cにて2時間攪拌した。硫酸ナトリウム・10水和物にて過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した後セライト濾過し

19

た。濾液を減圧下に濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、20g）にて精製し、クロロホルム（98部）+メタノール（2部）の混合溶媒にて溶出し、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピル]-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン（0.71g）を得た。

CHCl<sub>3</sub>IR<sub>v</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1595, 1480.

max

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ:

1. 24~2. 92 (19H, m)、3. 30~3. 35 (2H, m)、3. 78 (3H, s)、4. 11 (2H, s)、6. 65~7. 45 (8H, m)。

FD-MS (m/z) : 410 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例19

前述の4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン（1.0g）および水素化アルミニウムリチウム（0.22g）を実験例18の製造法と同様に反応させ、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピル]-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン（0.46g）を得た。

IR<sub>v</sub> CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1610, 1595, 1510.  
max<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ:

1. 24~2. 93 (17H, m)、3. 40~4. 46 (5H, m)、3. 79 (3H, s)、3. 80 (3H, s)、6. 69~7. 50 (12H, m)。

FD-MS (m/z) : 516 (M<sup>+</sup>)。

## 実験例20

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,

20

4-ベンゾチアゼピン (0. 20 g)、メタノール (0. 1 ml) および塩化第二ニスズ (0. 31 g) を実験例 13 の製造法と同様に反応させ、4-アクリロイル-2-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (0. 19 g)を得た。この化合物 (0. 18 g) および4-ベンジルピペリジン (0. 19 g) を実験例 5 の製造法と同様に反応させ、4-[3-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル]-2-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (0. 25 g)を得た。

CHCl<sub>3</sub>

IR: (cm<sup>-1</sup>) : 1640.

max

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

1. 10~2. 10 (7H, m)、2. 40~2. 95 (6H, m)、3. 35 (3H, s)、3. 65~5. 10 (7H, m)、7. 00~7. 30 (7H, m)、7. 35~7. 55 (2H, m)。

FD-MS (m/z) : 424 (M<sup>+</sup>)。

<出発物質 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピンの合成>

#### 調製例 1

2. 5-ジヒドロキシ安息香酸 (50. 0 g) をアセトニトリル (400 ml) に溶解し、これに硫酸ジメチル (67. 5 ml) および炭酸カリウム (98. 1 g) を加え、3 時間加熱還流した。水を加えてクロロホルム抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200, 200 g) にて精製し、n-ヘキサン (95 部) + 酢酸エチル (5 部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-ハイドロキシ-5-メトキシ安息香酸 (47. 1 g)を得た。

IR: CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3250, 1680, 1620.  
max

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

3. 77 (3H, s)、3. 94 (3H, s)、6. 89 (1H, d, J = 8.

21

5 Hz)、7. 06 (1H, dd, J = 2. 9 Hz, 8. 5 Hz)、7. 27 (1 H, d, J = 2. 9 Hz)、10. 27 (1H, s)。

### 調製例2

前述のメチル 2-ハイドロキシ-5-メトキシ安息香酸 (47. 4 g) をジメチルホルムアミド (400 ml) に溶解し、これに 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2] オクタン (43. 8 g) およびジメチルチオカルバモイルクロリド (48. 00 g) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。10% 塩酸水 (300 ml) にあけ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物を n-ヘキサン (2部) + 酢酸エチル (1部) の混合溶媒で洗浄し、メチル 2 [(ジメチルアミノ) チオオキソメトキシ] - 5-メトキシ安息香酸 (55. 0 g)を得た。

mp 99. 5~100. 5°C

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$  (cm<sup>-1</sup>) : 1710, 1490.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

3. 37 (3H, s)、3. 45 (3H, s)、3. 83 (6H, s)、7. 02~7. 09 (2H, m)、7. 45~7. 51 (1H, m)。

### 調製例3

前述のメチル 2 [(ジメチルアミノ) チオオキソメトキシ] - 5-メトキシ安息香酸 (20. 0 g) にジフェニルエーテル (100 ml) を加え、265~270°C にて 9 時間加熱し、放冷後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200, 200 g) にて精製し、n-ヘキサン (65部) + 酢酸エチル (35部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-ジメチルカルバモイルチオ-5-メトキシ安息香酸 (16. 4 g)を得た。

mp 64. 0~65. 0°C.

IR<sub>v</sub>  $\text{CHCl}_3$  (cm<sup>-1</sup>) : 1720, 1650, 1590.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ:

3. 04 (6H, s)、3. 83 (3H, s)、3. 87 (3H, s)、7.

22

0.0 (1H、d d、J = 2. 9 Hz、8. 5 Hz)、7. 39 (1H、d、J = 2. 9 Hz)、7. 42 (1H、d、J = 8. 5 Hz)。

## 調製例 4

前述のメチル 2ジメチルカルバモイルチオ-5-メトキシ安息香酸 (20.0 g) をメタノール (200 ml) に溶解し、これにナトリウムメトキシド (8.0 g) を加え20時間加熱還流した。10% 塩酸水 (300 ml) にあけ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーベルC-200、200 g) にて精製し、n-ヘキサン (90部) + 酢酸エチル (10部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (11.0 g) を得た。

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 1700、1590、1470。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、100 MHz) δ:

3. 80 (3H、s)、3. 92 (3H、s)、4. 47 (1H、s)、6. 88 (1H、d d、J = 3. 0 Hz、8. 5 Hz)、7. 22 (1H、d、J = 8. 5 Hz)、7. 51 (1H、d、J = 3. 0 Hz)。

## 調製例 5

前述のメチル 2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (6. 5 g) および塩酸2-クロロエチルアミン (4. 6 g) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、これに氷冷下ナトリウムメトキシド (4. 7 g) を加えた後、室温で12時間攪拌した。10% 塩酸水 (100 ml) にあけ、クロロホルム抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗結晶を得た。これを酢酸エチル (50部) + n-ヘキサン (50部) の混合溶媒で洗浄し、7-メトキシ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (3. 2 g) を得た。

mp 164. 0 ~ 166. 0 °C

IR<sub>v</sub> <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 3350、1645、1450。

23

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2. 93~3. 14 (2H, m)、3. 24~3. 48 (2H, m)、6. 92 (1H, dd, J=2. 9Hz, 8. 5Hz)、7. 17 (1H, br s)、7. 23 (1H, d, J=2. 9Hz) 7. 41 (1H, d, J=8. 5Hz)。

FD-MS (m/z) : 209 (M<sup>+</sup>)。

## 調製例6

テトラヒドロフラン (150ml) に水素化アルミニウムリチウム (2. 73g) および前述の7-メトキシ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (5. 0g) を氷冷下に加え、3時間加熱還流した。過剰の硫酸ナトリウム・10水和物を加えた後、セライト濾過した。濾液を濃縮し、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4. 4g) を得た。

IR ν <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>) : 1240, 1050.<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ:

2. 62~2. 88 (2H, m)、3. 27~3. 58 (2H, m)、3. 79 (3H, s)、4. 09 (2H, s)、6. 59~7. 00 (2H, m)、7. 46 (1H, d, J=8. 5Hz)。

FD-MS (m/z) : 195 (M<sup>+</sup>)。

## &lt;薬理試験&gt;

## 試験方法 (1)

体重300~380gの雄性ラットから心臓を摘出し、80cm水柱圧にてランゲンドルフ式に灌流した。灌流液には、11mMグルコースを含むクレブス-ヘンゼライト・バイカーボネート (Krebs-Henseleit bicarbonate) 液 (37°C, pH 7. 4) を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>混合ガスで酸素化して用いた。なお心臓は330beats/minで、電気刺激することにより、強制的に拍動させた。10分間安定化させたところで、被検薬剤の使用量を溶解したカルシウムセッティング用の5. 5mMカルシウムを含むクレブス・

ヘンゼライト溶液で、10分間灌流後、トリガー薬剤として、0.1mgアドレナリンを含む0.5ml水溶液を灌流液中に注入し、更に、その1分後に10mgカフェインを含む1ml水溶液を注入し、その2分後に心臓を取り出しホルマリン溶液の中に入れた。取り外した心臓は、ホルマリン固定後、約3mm間隔で、水平方向に切断した。切断した各ブロックを型の如くに脱水、脱脂、パラフィン包埋し、厚さ、3~4μmで切断し、ハンデンハイン鉄ヘマトキシリン染色法にて染色し、組織標本を作成した。光顕下、心筋の壊死の程度により5段階評価(ー、±、+、++、++)を行ない、(ー)、(±)、即ち、心筋壊死の左心室断面積に対する割合が5%以下の場合を、心筋壊死抑制作用有りとした。試験方法(2)

体重300~380gの雄性ラットから心臓を摘出し、80cm水柱圧にて、ランゲンドルフ式に試験方法(1)と同条件で灌流した。左心室内にラテックス製バルーンを挿入することにより左心室内圧を測定し、その拍動から心拍数も記録した。試験は、心機能が安定したところで、被検化合物を含んだ灌流液で10分間灌流し、心機能の変化を記録した。心機能は、心拍数(HR)×左心室内圧(LVP)の値を指標に評価した。

#### 試験結果

被験化合物	濃度 (M)	例数	心筋壊死 の程度*	心機能に対する作用** (HR × L.V.P.、コン トロール = 100%)
生理食塩水		11	+~++	100. 2 ± 5. 4
塩酸ジルチアゼム	10 <sup>-6</sup>	3	+~++	35. 9 ± 9. 8
塩酸ジルチアゼム	10 <sup>-5</sup>	5	±	10. 4 ± 5. 2
化合物(イ)	10 <sup>-6</sup>	3	-~±	101. 1 ± 2. 5
化合物(ロ)	10 <sup>-6</sup>	3	-~±	92. 3 ± 7. 2
化合物(ハ)	10 <sup>-6</sup>	3	-~±	96. 5 ± 3. 8
化合物(ニ)	10 <sup>-6</sup>	3	-~±	96. 0 ± 5. 4

#### 整理書

\*試験方法(1)

\*\*試験方法(2)

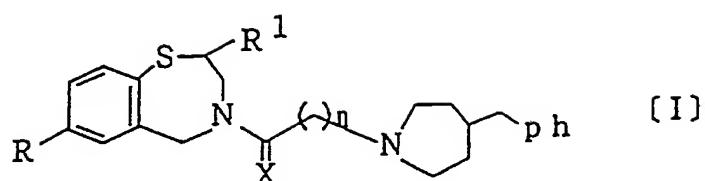
上記試験(1)の結果から明らかのように、化合物(イ)~(ニ)はいずれも

25

塩酸ジルチアゼム（商品名ヘルベッサー）と比べて明らかに心筋組織の壊死を抑制する作用が強かった。更に化合物（イ）～（ニ）は、試験（2）の結果から明らかな様に、心筋組織の壊死を抑制する用量でも心機能に対する影響が少なかつた。以上より、化合物（イ）～（ニ）は心筋壊死を抑制する心筋保護剤の有効成分として、急性心筋梗塞の予防ないし再発予防のための薬剤分野において心機能を抑制することなしに目的の薬理作用を発揮できる有効な物質である。

## 請求の範囲

## 1. 次式 [I]



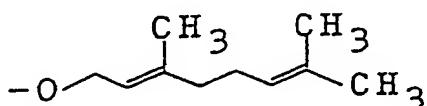
[式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。]

Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。

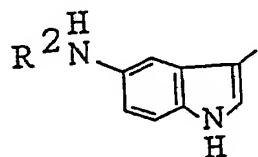
Xは、OまたはH<sub>2</sub>を表わす。

nは、1または2を表わす。

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、



炭素数1～3の低級アルコキシ基または

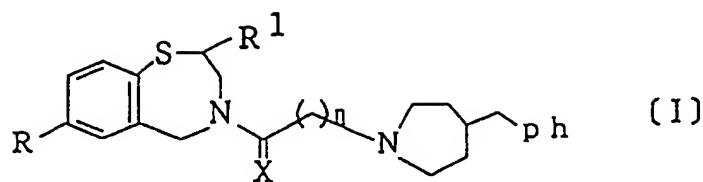


（ここでR<sup>2</sup>は、炭素数1～3のアシリル基である）を表わす。

p hは、フェニル基を表わす。】

で示される1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

## 2. 次式 [ I ]



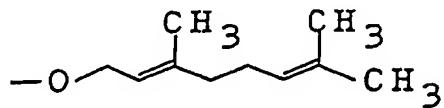
[式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。

Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。

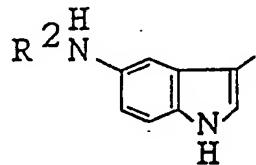
Xは、OまたはH<sub>2</sub>を表わす。

nは、1または2を表わす。

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、



炭素数1～3の低級アルコキシ基または

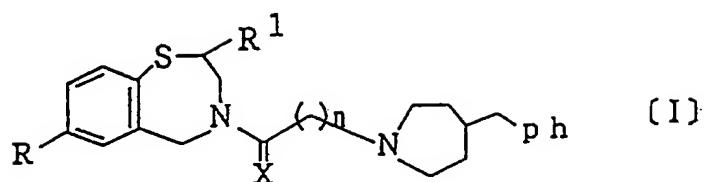


（ここでR<sup>2</sup>は、炭素数1～3のアシル基である）を表わす。

p hは、フェニル基を表わす。]

で示される1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の1種又は2種以上を有効成分として含むことを特徴とする心筋壊死の予防薬剤。

## 3. 次式 [I]



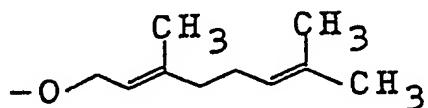
[式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。]

Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。

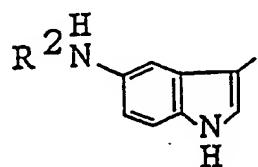
Xは、OまたはH<sub>2</sub>を表わす。

nは、1または2を表わす。

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、



炭素数1～3の低級アルコキシ基または



（ここでR<sup>2</sup>は、炭素数1～3のアシリル基である）を表わす。

p hは、フェニル基を表わす。]

で示される1、4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の1種又は2種以上を有効成分として含むことを特徴とする急性心筋梗塞の予防薬剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01804

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl<sup>5</sup> C07D417/06, C07D417/14, C07D281/10, A61K31/55

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D417/06, C07D417/14, C07D281/10, A61K31/55

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup>

Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	Chemical Abstracts, Vol. 111, No. 11, (1988) Abstract No. 97194n	1-3
A	Chemical Abstracts, Vol. 68, No. 19, (1968) Abstract No. 87285x	1-3
A	EP, A, 107930 (ROBINS A H Co Inc.), May 9, 1984 (09. 05. 84), & JP, A, 59-93066 & PT, A, 77432 & DK, A, 8304506 & AU, A, 8319369	1-3
A	US, A, 3794639 (SQUIBB R & SONS INC.), February 26, 1974 (26. 02. 74), & CH, A, 691215 & DE, A, 1695698	1-3
A	NO, A, 8303297 (ROBINS A H Co Inc.), April 24, 1984 (24. 04. 84), & JP, A, 59-93047 & DK, A, 8304506	1-3

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

March 3, 1992 (03. 03. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

March 24, 1992 (24. 03. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

## 国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/01804

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>s</sup> C07D 417/06, C07D 417/14, C07D 281/10, A61K 31/55		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D 417/06, C07D 417/14, C07D 281/10, A61K 31/55	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カタゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Chemical Abstracts, 第111巻, 第11号。 (1988) 要約番号 97194n	1-3
A	Chemical Abstracts, 第68巻, 第19号。 (1968) 要約番号 87285x	1-3
A	EP, A, 107930 (ROBINS A H Co Inc.), 9. 5月. 1984 (09. 05. 84). & JP, A, 59-93066&PT, A, 77432 & DK, A, 8304506&AU, A, 8319369	1-3
A	US, A, 3794639 (SQUIBB R & SONS INC.), 26. 2月. 1974 (26. 02. 74). & CH, A, 691215&DE, A, 1695698	1-3
*引用文献のカタゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献		
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認証		
国際調査を完了した日  03.03.92	国際調査報告の発送日  24.03.92	
国際調査機関  日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐伯とも子	
	4C9051	

第2ページから続く情報

## ( III欄の続き )

A : NO. A. 8303297 (ROBINS A H Co INC) 1-3  
 24. 4月. 1984 (24. 04. 84).  
 & JP, A, 59-93047 & DK, A, 8304506

## V. 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

## VI. 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかつた。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付とともに、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかつた。